

NOTA TÉCNICA Nº 6028-A/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5002671-92.2024.4.03.6128
1.3. Data da Solicitação: 13/09/2024
1.4. Data da Resposta: 28/04/2025

-

2. Paciente

[REDACTED]

- 2.1. Data de Nascimento: 10/04/1982 - 42 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Várzea Paulista/SP
2.4. Histórico da doença: CID-10 E83-3

A mãe do paciente refere Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente da marcha. Andou sem apoio com quase dois anos, caminhava sempre com muita dificuldade e instabilidade. Junto com o crescimento e desenvolvimento do paciente, foram percebidas as deformidades em membros inferiores. A primeira fratura patológica foi de fêmur aos 8 anos de idade (fratura em 3 lugares diferentes do fêmur, de baixo impacto). Entre os 8 e os 13 anos, foram aproximadamente 36 fraturas patológicas em membros inferiores, todas de baixo impacto. Com 13 anos parou de caminhar e a utilizar andador, chegando a utilizar definitivamente a cadeira de rodas aos 15 anos por conta das fraturas e as deformidades dos membros. Apresentou algumas fraturas em membros superiores até os 17 anos. Desde então, com mobilidade limitada para evitar novas lesões e fraturas, e com dor crônica, sem melhora com medicação convencional.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
Não.
- (b) **Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
Não há medicamento substituto. Há cuidados medicamentosos ou não para eventos e desfechos que podem ocorrer com o paciente.
- (c) **comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências**

científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

Não há evidências de alta qualidade que permitam corroborar o papel do medicamento em pacientes adultos. No entanto, trata-se de doença rara.

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

Não se pode afirmar isso mediante os dados apresentados e a análise da evidência científica.

No caso vertente, deve ser observada a Recomendação nº 146, de 28/11/2023 do Conselho Nacional de Justiça – CNJ, o Enunciado nº 18 do Fórum Nacional do Judiciário para a Saúde – Fona Jus e o item 3.b da tese relativa ao Tema 6 da repercussão geral exigem a prévia solicitação de parecer do Nat Jus antes do exame da decisão judicial. Assim, postergo a análise do pedido de reconsideração, bem como das manifestações da parte autora, após avinda da nota técnica. Solicite-se ao Nat Jus vinculado ao Tribunal Regional Federal da 3ª Região(natjus@trf3.jus.br) a emissão de nota técnica para o caso em apreço em que sejam esclarecidas, dentre outras questões que se entender pertinentes, as seguintes indagações:

1. **O(s) medicamento(s) requerido(s) é(são) o(s) fármaco(s) normalmente utilizado(s) no tratamento da doença de que padece o(a) autor(a)? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença de que padece o(a) autor(a) e com que resultados?**

Não. Trata-se de doença rara e medicamento órfão.

2. **O(s) medicamento(s) pleiteado(s) é(são) fornecido(s) pelo SUS? Houve estudo de sua inclusão nas listas do SUS? Ele(s) é(são) substituível(is) por outro(s) fornecido(s) pelo SUS, com eficiência equivalente?**

O medicamento está disponível no SUS para população pediátrica. O paciente não se enquadra nas indicações definidas pela CONITEC após revisão e análise da literatura, além de consulta popular.

3. **Estão presentes no caso os requisitos do Tema 6 da repercussão geral do STF para concessão judicial de medicamentos não incorporados ao SUS?**

As respostas foram apresentadas acima.

4. **Acrescentar o que for pertinente ao caso, conforme documentos juntados pela parte aos autos, especialmente quanto aos IDs 353714438, 353714440, 353714439e355874465, e novo relatório da CONITEC de 2024.**

Em caso de dúvida, será necessária a avaliação médica pericial.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X (RHLX) é uma doença genética rara causada por uma mutação no gene PHEX. Estima-se a prevalência dessa doença em 1 a 9 casos por milhão de habitantes. Assim, é estimado que existam de 211 até 1.900 indivíduos com RHLX no Brasil.

Mutações no gene PHEX levam a aumentos significativos dos níveis da proteína FGF23. Isto, por sua vez, aumenta a perda renal de fosfato na urina e diminui a absorção intestinal de fósforo. Consequentemente, indivíduos com RHLX apresentam cronicamente baixos níveis de fosfato no sangue (hipofosfatemia).

A hipofosfatemia crônica da RHLX leva ao raquitismo em crianças e à osteomalácia em adultos. O raquitismo se manifesta por meio de diminuição da estatura, alterações radiográficas características, dores musculoesqueléticas e deformidades ósseas. Estas, muitas vezes, exigem reparações ortopédicas cirúrgicas. Já a osteomalácia em adultos se manifesta por meio de dores ósseas crônicas, fraqueza muscular e aumento expressivo no risco de fraturas nos ossos. Assim, os sinais e sintomas do raquitismo e da osteomalácia, embora em geral não levem ao óbito, reduzem expressivamente a qualidade de vida dos indivíduos enfermos.

Até recentemente, a base do tratamento de pacientes com RHLX era o uso de suplementos orais de fósforo combinados com vitamina D ativada (calcitriol). Esta modalidade terapêutica é limitada por sua eficácia modesta e pelos efeitos adversos de curto e de longo prazo (diarreia, dor abdominal, uso de múltiplas doses em um único dia, nefrocalcinose, hiperparatireoidismo).

Recentemente, foi aprovado um novo tratamento para o RHLX, o burosumabe, que pode substituir o uso de fósforo em associação ao calcitriol. O burosumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a proteína FGF23, consequentemente impedindo a sua atuação. O bloqueio do FGF23 com o burosumabe em pacientes com RHLX pode reduzir de maneira expressiva a eliminação renal de fosfato (fosfatúria), aumentando, portanto, os níveis de fosfato no sangue. Isto pode reduzir os sinais e sintomas de raquitismo e de osteomalácia em pacientes com RHLX.

A eficácia e a segurança do burosumabe foram demonstradas em um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e aberto em 61 crianças de 1 a 12 anos de idade com RHLX que apresentavam hipofosfatemia e evidência radiográfica de raquitismo moderado a grave, apesar do tratamento com fosfato e calcitriol. Após 64 semanas de tratamento, os indivíduos tratados com burosumabe tiveram maior probabilidade de obter cura substancial do raquitismo em comparação com a terapia com fosfato e calcitriol (87 versus 19 por cento; razão de chances 34, IC 95% 6-206), conforme determinado por uma impressão radiográfica global de pontuação de mudança. Indivíduos tratados com

burosumabe também tiveram reduções significativamente maiores na atividade da fosfatase alcalina sérica, melhorias na perda de fosfato renal e deformidade dos membros inferiores e aumentos ligeiramente maiores na velocidade de crescimento linear e na mobilidade funcional. A maioria dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento do burosumabe foram reações no local da injeção, que foram leves e resolvidas em poucos dias, e nenhum dos indivíduos descontinuou o burosumabe ou apresentou efeitos tóxicos limitantes da dose.

É importante notar que apenas dados limitados estão disponíveis sobre os efeitos da terapia com burosumabe na osteomalácia concomitante em crianças com RHLX. Embora as informações disponíveis indiquem melhora na osteomalácia, permanece desconhecido se o burosumabe induzirá a cicatrização completa da mineralização anormal subjacente à osteomalácia. Além disso, abscessos dentários e cáries se desenvolveram em um terço dos pacientes tratados com burosumabe, em comparação com menos de 10% daqueles tratados com terapia com fosfato e calcitriol, talvez porque as complicações dentárias da RHLX podem ser independentes do FGF23 e, portanto, não são alvo de tratamento. Esses achados são semelhantes aos de dois ensaios clínicos de fase 2 de burosumabe em crianças. O estudo randomizado envolveu apenas crianças com raquitismo moderado a grave e, portanto, não é informativo sobre os efeitos do burosumabe em crianças com evidência radiográfica mínima de doença no início da terapia com burosumabe ou com fosfato e calcitriol.

Um parecer prévio foi elaborado para este caso. Solicita-se novo parecer antes da realização de uma avaliação médica pericial. Desde a elaboração do documento anterior não foram identificadas novas publicações científicas de ensaios clínicos.

Existe um PCDT específico sobre raquitismo e osteomalácia. Neste documento, pode-se observar que burosumabe é oferecido ao tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças, mas não o é em adultos.

Os membros da CONITEC fizeram as seguintes ponderações sobre o uso do burosumabe no tratamento de pacientes adultos e pediátricos com RHLX (Relatório de Recomendação nº 594, publicado em 2020): “Os membros da CONITEC presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, consideraram que os benefícios clínicos do tratamento foram mais acentuados na população pediátrica apresentando desfechos consistentes. Diante do exposto, os membros presentes deliberaram, por unanimidade, a recomendação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças conforme protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e recomendar a não incorporação do burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos”. A presente decisão foi estabelecida em Portaria SCTIE/MS nº 1, de 19 de fevereiro de 2021. Assim, a CONITEC recomendou a incorporação

no SUS do burosumabe para o tratamento dos pacientes com RHLX somente para a população pediátrica.

A CONITEC fez uma abrangente revisão da literatura com análise de impacto orçamentário sobre o assunto. Neste documento, nota-se:

“Avaliação econômica: (...) A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do burosumabe em relação ao uso de fosfato e vitamina D em pediatria foi de R\$ 2.401.312,64/QALY e para a população adulta de R\$ 2.534.873,52 /QALY. Nas análises de sensibilidade univariada para ambas as populações o modelo se mostrou sensível ao custo do burosumabe e idade de início do tratamento. O modelo possui limitações, entre elas a ausência de dados de incidência da HLX na população brasileira e os dados disponíveis no DATASUS relacionados a procedimentos e tratamentos provavelmente estão subestimados em relação a doença. Por tratar-se de doença rara, a falta de registro de dados e suas implicações podem impactar no modelo e suas análises de sensibilidade.”

“Avaliação de impacto orçamentário: (...) No cenário –base os impactos orçamentários em cinco anos foram: R\$ 197.249.738,34 para a população pediátrica e R\$ 224.968.284,47 para a população adulta. Um outro cenário considerando que 50% seriam diagnosticados e tratados com burosumabe ou fosfato e vitamina D em 5 anos foi apresentado: R\$ 98.624.869,17 para a população pediátrica e R\$ 67.490.485,34 para a população adulta. O cenário 3 considerou a introdução gradual do burosumabe em 20%, 40%, 50% e 75%, chegando a 100% no quinto ano, assim o impacto em 5 anos foi de: R\$ 65.209.976,69 para a população pediátrica R\$ 48.026.685,80 para a população adulta. Apesar desse cenário ser o mais próximo do real, a disseminação pode ser maior já que há ausência de tratamento eficaz para a doença.”

“A análise preliminar recomendou contrariamente à incorporação do medicamento. Após análise pública, a decisão final foi pela incorporação no cenário pediátrico (conforme consta em PCDT), mas contrária à incorporação no cenário adulto por conta dos custos elevados, potencial benefício limitado e inapropriada relação custo-benefício.”

A agência inglesa National Institute for Health and Care Excellence (NICE), órgão vinculado ao Departamento de Saúde da Inglaterra e responsável por recomendações e diretrizes médicas baseadas em evidências, recomenda o uso do burosumabe para tratar a hipofosfatemia ligada ao X com evidências radiográficas de doença óssea em crianças com idade superior a um ano ou em jovens que ainda estejam na fase de crescimento ósseo. Tal recomendação é condicionada à redução do preço do medicamento por parte do laboratório fabricante. A recomendação em adultos ainda não foi publicada, porém já há um escopo no site da instituição que sugere a não recomendação para uso em adultos.

O burosumabe demonstra potencial de melhora dos níveis séricos de fósforo, taxa de reabsorção tubular de fosfato e de alterações radiológicas. No entanto, os resultados não são tão expressivos para melhora da mobilidade e da dor e faltam evidências de eficácia a longo prazo. Todos os resultados provêm de apenas três estudos clínicos de fase 3, sendo dois deles direcionados para pacientes pediátricos. Considerando a importante limitação relacionada a disponibilidade, o risco de viés dos estudos disponíveis e a falta de resultados de longo prazo essenciais para determinar o benefício clínico do uso desse medicamento para uma doença cujo principal problema é a deformidade óssea e suas consequências (dor e problemas de mobilidade, por exemplo), há grande incerteza sobre os efeitos do burosumabe, tanto em relação a eficácia quanto a segurança. Essa incerteza é grande tanto para pacientes pediátricos, mas principalmente para pacientes adultos. Assim, a evidência disponível até o momento é insuficiente para embasar qualquer conclusão sólida. Deste modo, a recomendação é incerta, sendo que futuros estudos podem mudar qualquer conclusão dos estudos atuais.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Elevação dos níveis de fosfato no sangue e redução na perda renal de fosfato, corrigindo os distúrbios metabólicos da doença; Otimização da força muscular, mobilidade e equilíbrio.

5.3. Parecer

- ☐ Favorável
☒ Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

As evidências científicas mostram que os benefícios do burosumabe são mais consistentes e robustos na população pediátrica.

Os membros da CONITEC recomendaram, em 2021, a incorporação do burosumabe no tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em crianças, pois nesse grupo os estudos com burosumabe mostraram benefícios mais robustos e evidentes. Não foi recomendado para o uso em adultos, pois foi considerado não custo efetivo.

Não há novas evidências científicas de alta qualidade que possam favorecer o uso da medicação solicitada na população adulta.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- ☐ SIM, com potencial risco de vida
☐ SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
☒ NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Crysvita (burosumabe) solução injetável. Farmacêutico responsável: Camila Jarimba. Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda, Guarulhos-SP. 2021. Bula de medicamento.

CONITEC. Relatório de Recomendação nº 594: Burosumabe para o tratamento de hipofosfatemia ligada ao cromossomo X em adultos e crianças. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210222_Relatorio_594_burosumabe_HLX_HMV.pdf.

Pitt MJ. Rickets and osteomalacia are still around. Radiol Clin North Am 1991; 29:97.

Parecer Técnico-Científico. Burosumabe - Indicação: Raquitismo Hipofosfatêmico Ligado ao Cromossomo X. Disponível em: https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivodownload.php?hash=7359dd3588147ed322fa8d836796ad5b06f2bd_d6.

Salassa RM, Jowsey J, Arnaud CD. Hypophosphatemic osteomalacia associated with "nonendocrine" tumors. N Engl J Med 1970; 283:65.

Ryan EA, Reiss E. Oncogenous osteomalacia. Review of the world literature of 42 cases and report of two new cases. Am J Med 1984; 77:501.

Insogna KL, Briot K, Imel EA, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. J Bone Miner Res 2018; 33:1383.

Weber TJ, Imel EA, Carpenter TO, et al. Long-term Burosumab Administration Is Safe and Effective in Adults With X-linked Hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab 2022; 108:155.

Vaisbich MH, de Cillo ACP, Silva BCC, DÁlva CB, de Carvalho ÉH, de Almeida JMCM, Marques LLM, Ribeiro M, da Silva MBM, de Medeiros PFV, Mendes PH. Real-world data of Brazilian adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) treated with burosumab and comparison with other worldwide cohorts. Mol Genet Genomic Med. 2024 Feb;12(2):e2387. doi: 10.1002/mgg3.2387. PMID: 38337160; PMCID: PMC10858313.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde,

regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como

medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CbaF) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CesaF) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do CesaF são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP